

DE 3905050 A1

① BUNDESREPUBLIK

⑫

**Offenlegungsschrift**

⑤ Int. Cl. 5:

DEUTSCHLAND

⑪

**DE 3905050 A1**

**A61L 15/44**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

② Aktenzeichen: P 39 05 050.5  
③ Anmeldetag: 18. 2. 89  
④ Offenlegungstag: 30. 8. 90

A 61 M 37/00  
A 61 K 31/135  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/44

DE 3905050 A1

⑦1 Anmelder:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG,  
5450 Neuwied, DE

⑦4 Vertreter:

Klöpsch, G., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 5000 Köln

⑦2 Erfinder:

Müller, Walter, Dipl.-Chem. Dr., 5450 Neuwied, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen (II)

Die Erfindung betrifft ein therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rücksicht, einem Hilfsstoffreservoir, einem Wirkstoffreservoir und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, wobei

a. das Wirkstoffreservoir den Wirkstoff in einer nicht bioverfügbaren Form enthält,  
b. der Hilfsstoff des Wirkstoffreservoirs den Wirkstoff bioverfügbar macht  
und

c. Hilfsstoff- und Wirkstoffreservoir erst unmittelbar vor oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Applikation so miteinander in Kontakt gebracht werden, daß der Hilfsstoff in das Wirkstoffreservoir gelangt.

DE 3905050 A1

Die Erfindung betrifft ein therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen.

Unter therapeutischen Systemen sind arzneistoffhaltige Vorrichtungen bzw. Darreichungsformen zu verstehen, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgeben (siehe Heilmann, "Therapeutische Systeme", Enke Verlag, Stuttgart, 1984, Seite 24). Ein transdermales therapeutisches System gibt den Wirkstoff über die Haut ab und wird demgemäß auf der Haut, also topisch angewandt.

Ziel bei der Anwendung von Wirkstoffen sollte immer sein, den Wirkstoff in einer Menge zu verabreichen, die einerseits möglichst niedrig ist, andererseits aber mit größtmöglicher Sicherheit den gewünschten therapeutischen Effekt erwarten läßt. Zu diesem Zweck wurde eine ganze Reihe von sogenannten therapeutischen Systemen entwickelt, die den Wirkstoff auf eine durch die Systemparameter vorgegebene Weise gesteuert abgeben. Für eine ganze Reihe von systemisch wirkenden Wirkstoffen besteht nicht die Notwendigkeit oder der Wunsch, über den gesamten Zeitraum eines Tages gleichmäßig hohe Plasmaspiegel zu haben.

So ist es z. B. für einige Wirkstoffe von Vorteil, wenn die Wirkstoffspiegel während der Nachtruhe möglichst niedrig liegen und erst gegen Ende der Schlafperiode auf das therapeutisch notwendige Niveau angehoben werden.

Dabei ist besonders gedacht an Nitroverbindungen zur Angina-pectoris-Prophylaxe, da erstens Angina-Pectoris-Anfälle in der Nacht selten und in den frühen Morgenstunden vergleichsweise häufig auftreten, und zweitens die bei diesen Nitroverbindungen mögliche Toleranzentwicklung schon durch eine mehrstündige Unterbrechung der Medikation vermieden werden kann. Aber auch für Nicotin, Appetitzügler, blutdruckbeeinflussende Mittel ( $\beta$ -Blocker,  $\beta$ -Sympathomimetika) oder Antiasthmatica ( $\beta$ -Sympathomimetika) wäre eine dermaßen auf den Bedarf angepasste Dosierung wünschenswert.

Eine Arzneiform, die dieses leistet, muß die Wirkstoffabgabe an den Organismus nach der abendlichen Verabreichung um etwa 4–10 Stunden verzögern, so daß sich dann ohne weiteres Zutun des Patienten gegen Ende der Schlafphase therapeutisch notwendige Plasmaspiegel einstellen würden.

Besonders geeignet für diese doch recht lange Verzögerungszeit ist die transdermale oder transmucosale Verabreichung von Wirkstoffen. In der US-PS 46 55 768 wurde ein auf osmotischen Prinzipien beruhendes transdermales System, in der EP-A 02 49 475 ein auf Diffusionsprozessen basierendes System und in der EP-A 02 49 343 ein System beschrieben, welches erst durch die Zufuhr von Flüssigkeiten, wie z. B. der Hautfeuchtigkeit aktiviert wird.

Systeme gemäß EP-A 02 49 475 bestehen prinzipiell aus zwei getrennten Teilen dem eigentlichen Wirkstoffreservoir und einem flachenförmigen wirkstofffreien Teil. Vor der Applikation wird die wirkstofffreie Schicht flächendeckend auf die Freigabeseite des Reservoirs aufgebracht, und dann das System mit der anderen Seite dieser wirkstofffreien Schicht auf die Haut geklebt. Zwischen den beiden Teilen des Systems besteht also ein Konzentrationsgradient bezüglich des Wirkstoffs. Dies hat nach den Fick'schen Diffusionsgesetzen zur Folge, daß der Wirkstoff in diese wirkstofffreie Schicht hineindiffundiert und nach einer durch die Systemparameter vorgegebenen Zeit auch die Haut erreicht. Die Verzögerungszeit entspricht also der Zeitspanne, die verstreicht vom Zeitpunkt der Vereinigung der vor Applikation getrennten Systemteile bis zu dem Zeitpunkt, ab dem der Wirkstoff mit einer für den therapeutischen Zweck ausreichenden Menge an die Haut abgegeben wird.

Ein Nachteil des Systemaufbaus ist, daß die wirkstofffreie Verzögerungsschicht einen zusätzlichen Diffusionswiderstand darstellt, der den maximalen Wirkstoffflux begrenzt.

Dieser Nachteil kann rein theoretisch vermieden werden durch einen Systemaufbau wie er in der EP-A 02 48 343 beschrieben wird. Dabei wird die Verzögerungsschicht durch eine Membran ersetzt, die nach einer gewissen Zeit nach der Aktivierung des Systems von "undurchlässig" auf "durchlässig" geschaltet wird. Die Aktivierung kann erfolgen durch die externe oder interne Zufuhr einer geeigneten Flüssigkeit. Diese Aktivierungsflüssigkeit kann z. B. auch die von der Haut abgegebene Feuchtigkeit sein.

Ein Nachteil dieses Systems ist, daß es wohl sehr schwierig ist, die Durchlässigkeit einer Membran über die notwendige Größenordnung zeitlich vorprogrammiert zu steuern. Dies gilt insbesondere, wenn als Aktivatorflüssigkeit die Hautfeuchtigkeit genommen wird, da dann individuelle Unterschiede aber auch so wenig kontrollierbare Parameter, wie Raumtemperatur oder Bekleidung eine große Rolle spielen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, die Funktionssicherheit des in der EP-A 02 49 475 beschriebenen Systemaufbaus mit dem zumindest theoretischen möglichen hohen Wirkstoffflux des Systemaufbaus gemäß der EP-A 02 49 343 zu verhindern.

Die Lösung dieser Aufgabe gelang überraschenderweise durch Verzicht auf eine den Wirkstoffflux beeinflussende wirkstofffreie Verzögerungsschicht bzw. schaltbare Membran zwischen Wirkstoffreservoir und Haut. Der Wirkstoff darf allerdings zu dem Zeitpunkt der Applikation nicht in einer bioverfügbaren Form vorliegen. Bei der transdermalen oder transmucosalen Applikation heißt das, daß er entweder das System nicht verlassen oder nicht in die Haut penetrieren kann. Fig. 1 zeigt eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Systems wie es nach Applikation und Aktivierung vorliegt.

Der sich im Wirkstoffreservoir befindende Wirkstoff wird durch den aus dem Hilfsstoffreservoir eindiffundierenden Hilfsstoff in seine bioverfügbare Form überführt.

Damit dies nicht schon während der Lagerzeit des Systems geschieht, muß die Hilfsstoffdiffusion bis frühestens zum Zeitpunkt der Applikation ausgeschlossen sein. Dies ist am einfachsten dadurch zu erreichen, daß beide Systeme getrennt geliefert werden und erst bei Applikation zu dem Gesamtsystem vereinigt werden, etwa indem zuerst das Wirkstoffreservoir und danach das Hilfsstoffreservoir mit der Rückschicht auf die gleiche Stelle appliziert werden. Es kann aber auch eine Vorrichtung, wie sie in der EP-A 02 49 475 beschrieben ist, benutzt

werden. Der Prozeß der Wirkstoffumwandlung setzt natürlich zuerst an der Grenzfläche der beiden Reservoire ein und pflanzt sich in Richtung der Freigabeseite fort. Der nun in seiner bioverfügbaren Form vorliegende Teil des Wirkstoffs wandert gemäß den Diffusionsgesetzen in Richtung Freigabeseite, aber auch zu einem gewissen Teil in das Hilfsstoffreservoir. Die Abgaberate an bioverfügbarem Wirkstoff aus dem System als Funktion der Zeit hängt in komplizierter Weise ab von dem Diffusionskoeffizienten des Hilfsstoffs im Wirkstoffreservoir, der Abgaberate des Hilfsstoffs aus dem Hilfsstoffreservoir, dem Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffs in seiner bioverfügbaren Form im Wirkstoffreservoir, der Wirkstoffkonzentration, der Dicke des Wirkstoffreservoirs und der Lage des chemischen Gleichgewichts für die Überführung des Wirkstoffs aus einer nicht bioverfügbaren in seine bioverfügbare Form.

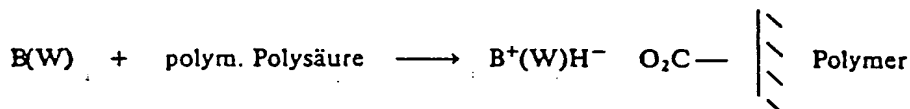
Trotz dieser komplizierten Zusammenhänge kann ein solches System, wenn es einmal optimiert ist, einfach und reproduzierbar gefertigt werden, da sein Funktionsprinzip auf einfachen Diffusionsvorgängen beruht. In jedem Fall erreicht der Wirkstoff erst nach einer gewissen Zeit, eben der gewünschten Verzögerungszeit, sein Zielorgan, die Haut bzw. Schleimhaut.

Zur Erreichung dieser Verzögerungszeit wird dabei keine den Wirkstoffflux begrenzende wirkstofffreie Schicht zwischen Wirkstoffreservoir und Abgabefläche des Systems benötigt. Systeme im Sinne dieser Erfindung bieten prinzipiell zwei Möglichkeiten, den Wirkstoff in einer nicht bioverfügbaren Form zu enthalten:

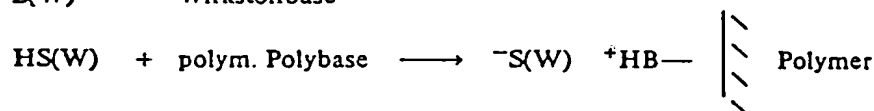
- a) der Wirkstoff ist immobilisiert
- b) der Wirkstoff liegt als Salz vor.

Immobilisiert ist der Wirkstoff immer dann, wenn er an ein selbst nicht zur Diffusion befähigtes Polymer gebunden ist. Dies ist der Fall, wenn der Wirkstoff eine Säure oder eine Base ist und als Salz einer polymeren Polybase bzw. Polysäure vorliegt.

Die Herstellung solcher Salze ist eine einfache Säure-Base-Reaktion und geschieht zwangsläufig bei dem Zusammengeben beider Komponenten in einem geeigneten Lösemittel gemäß untenstehenden Gleichungen.

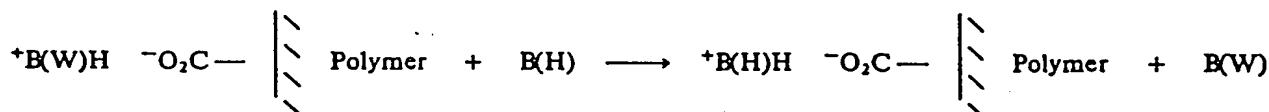


$B(W)$  = Wirkstoffbase

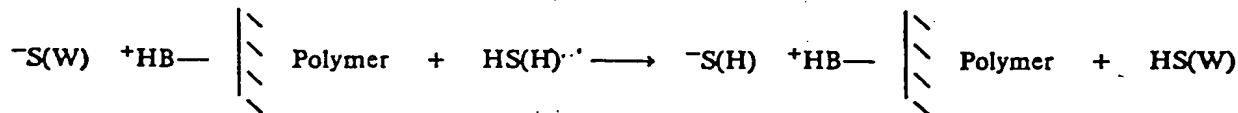


$HS(W)$  = Wirkstoffsäure

In Umkehrung dieser Reaktion setzt der Hilfsstoff, der je nach vorliegendem Fall selbst Säure- oder Basecharakter hat, die ungebundene Wirkstoffbase bzw. Wirkstoffsäure frei.



$B(H)$  = Hilfsstoffbase



$HS(H)$  = Hilfsstoffsäure

Geeignete polymere Polysäuren bzw. Polybasen sind Ionentauscher auf Kunstharzbasis in ihrer sauren bzw. basischen Form, aber auch Acrylharze mit sauren oder basischen funktionellen Gruppen. Besonders geeignet 100 und das saure Eudragit L 100 bzw. S 100 der Fa. Röhm-Pharma.

Aber auch wenn der Wirkstoff in einer zur Diffusion befähigten Form vorliegt, kann er durch geeignete Maßnahmen nicht bioverfügbar gemacht werden.

Speziell bei transdermaler Applikation von Wirkstoffen ist die lipophile Barriere des Stratum Corneum zu überwinden. Dies ist naturgemäß besonders schwierig für Substanzen, die polarer oder ionischer Natur sind. Da die meisten Wirkstoffe entweder selbst Basen oder Säuren sind, ist es ohne weiteres möglich, sie durch Salzbildung so hydrophil zu machen, daß sie als nunmehr ionische Verbindungen zwar zur Diffusion im System befähigt

sind, aber nicht mehr das Stratum Corneum passieren können und damit also nicht mehr bioverfügbar sind.

Auch hier setzt der Hilfsstoff analog zu obigen Gleichungen wieder die Wirkstoffsäure bzw. Wirkstoffbase frei, die als nunmehr ungeladene Moleküle deutlich weniger hydrophil sind und damit leichter das Stratum Corneum passieren können.

Als Hilfsstoffsäuren eignen sich prinzipiell alle physiologisch unbedenklichen Säuren, insbesondere aber die niedrigen einwertigen aliphatischen Carbonsäuren und deren Derivate. Beispiele für geeignete Säuren sind: Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure. Als Hilfsstoffbasen kommen in Frage alle physiologisch unbedenklichen Basen, insbesondere aber basische Stickstoffverbindungen, wie z. B. Amine, Ethanolamine Glycinderivate oder andere basische Aminosäurederivate.

Eine andere Möglichkeit, eine verzögerte Wirkstoffaufnahme zu erreichen beruht darauf, die schlechte Hautgängigkeit von manchen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffderivaten und deren Beeinflussungsmöglichkeit durch sogenannte Penetrationsbeschleuniger auszunutzen. In diesem Fall wird der Wirkstoff ohne Penetrationsbeschleuniger, der sich nun als Hilfsstoff im Hilfsstoffreservoir befindet, in einer weit unter der notwendigen oder Wirkung zeigenden Dosis aufgenommen. Erst wenn der Penetrationsbeschleuniger das Wirkstoffreservoir passiert hat und selbst in die Haut penetriert ist, steigert er die Wirkstoffaufnahme auf das therapeutisch notwendige Niveau. Das Wirkstoffreservoir fungiert hier also gewissermaßen als Verzögerungsschicht für den Penetrationsbeschleuniger.

In der Literatur sind eine Vielzahl von Substanzen bzw. Substanzgruppen beschrieben, die die Wirkstoffaufnahme recht drastisch — manchmal um bis zu zwei Größenordnungen — erhöhen. Beispielfhaft sei genannt Azone der Fa. Nelson Research & Development Company, EP-A 00 95 169.

Als Materialien für die Reservoirs bzw. für die Rückschicht und die wieder ablösbare Schutzschicht können alle Materialien verwendet werden, die für die Herstellung von transdermalen und transmucosalen Systemen üblich und dem Fachmann hinreichend bekannt sind.

Als Materialien für die Rückschicht geeignet sind z. B. Folien aus Polyester, PVC, Polyamid, Polyethylen oder Polypropylen. Gebräuchlich sind auch Verbundfolien aus diesen Materialien, wobei oftmals eine zusätzliche Aluminiumschicht für die Undurchlässigkeit für Wirkstoffe sorgt.

Als Materialien für die wieder ablösbare Schutzschicht sind prinzipiell die gleichen Materialien wie für die Rückschicht verwendbar, die jedoch zusätzlich adhäsiv ausgerüstet sein müssen.

Als Grundmaterialien für die Reservoirs seien beispielhaft genannt: Polyisobutylene, Styrol-Isopren-Styrol Blockpolymerisate, Polysiloxane, Polymethacrylate, Polyurethane, Polyester, Polyamide und Copolymerisate des Ethylens mit z. B. Vinylacetat oder Acrylsäurederivaten.

Die Reservoirs selbst können beliebig kompliziert aufgebaut sein. Insbesondere können zusätzliche, die Abgabe des Hilfsstoffs an das Wirkstoffreservoir und/oder die Abgabe des Wirkstoffs in seiner bioverfügbaren Form aus dem System steuernde, Membranen sinnvoll sein, um das gewünschte Freisetzungsprofil zu erreichen.

In Fig. 1, welche die Erfindung erläutert, bedeuten

- 1 die Rückschicht
- 2 das Hilfsstoffreservoir und
- 3 das Wirkstoffreservoir.

#### Patentansprüche

1. Therapeutisches System zur verzögerten und gesteuerten transdermalen oder transmucosalen Verabreichung von Wirkstoffen aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem Hilfsstoffreservoir, einem Wirkstoffreservoir und einer wieder ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) das Wirkstoffreservoir den Wirkstoff in einer nicht bioverfügbaren Form enthält,
- b) der Hilfsstoff des Wirkstoffreservoirs den Wirkstoff bioverfügbar macht und
- c) Hilfsstoff- und Wirkstoffreservoir erst unmittelbar vor oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Applikation so miteinander in Kontakt gebracht werden, daß der Hilfsstoff in das Wirkstoffreservoir gelangt.

2. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir über eine Freigabefläche direkt oder über einen selbstklebenden Aufstrich Kontakt mit der Applikationsstelle hat.

3. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß Hilfsstoff- und Wirkstoffreservoir zur Herstellung des die Diffusion des Hilfsstoffs in das Wirkstoffreservoir ermöglichenden Kontakts aufeinanderlaminiert werden.

4. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstofffreie Schicht einen sauer eingestellten Puffer enthält.

5. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff eine Säure ist und die wirkstofffreie Schicht eine Base enthält.

6. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoff und der Wirkstoff Basen sind und der Wirkstoff an eine polymere Polysäure gebunden ist.

7. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und der Hilfsstoff Säuren sind und der Wirkstoff an eine polymere Polybase gebunden ist.

8. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als nicht polymeres Salz vorliegt und der Hilfsstoff den Wirkstoff in die freie Base oder Säure überführt.

9. Therapeutisches System gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der basische Wirkstoff als Ammoniumsalz vorliegt und der Hilfsstoff eine Base ist.

10. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß Hilfsstoff ein Penetra-

tionsbeschleuniger ist.

11. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet daß der Wirkstoff Nicotin ist.

12. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Appetitzügler ist.

13. Therapeutisches System gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Appetitzügler Nor-pseudoephedrin, Amfepramon, Mefenorex, Propylhexedrin, Fenfluramin oder Mazindol ist.

14. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein Betablocker ist.

15. Therapeutisches System gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Betablocker Alprenolol, Oxprenolol, Penbutolol, Bupranolol, Metoprolol, Betaxolol, Atenolol, Acebutolol, Metipranolol, Propranolol, Nadolol, Pindolol, Mepindolol, Carteolol, Carazolol, Timolol oder Sotalol ist.

16. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur Gruppe der  $\alpha$ -Sympathomimetika gehört.

17. Therapeutisches System gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Norfenetarin, Octopamin, Oxedrin, Metaraminol, Midodrin oder Oxilofrin ist.

18. Therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur Gruppe der  $\beta$ -Sympathomimetika gehört.

19. Therapeutisches System gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Clenbuterol, Reproterol, Hexoprenalin, Bamethan oder Isoxsuprin ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

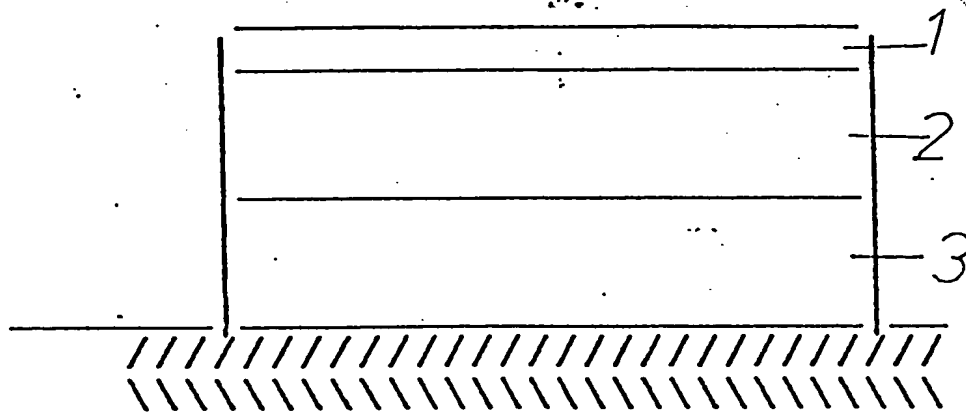
[illegible]

FIG. 1